

⑬ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

⑪ N° de publication : 2.146.962  
(A n'utiliser que pour  
le classement et les  
commandes de reproduction.)

⑫ N° d'enregistrement national : 71.27693  
(A utiliser pour les paiements d'annuités,  
les demandes de copies officielles et toutes  
autres correspondances avec l'I.N.P.I.)

⑬ DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION

1<sup>re</sup> PUBLICATION

⑫ Date de dépôt ..... 28 juillet 1971, à 15 h 44 mn.  
⑭ Date de la mise à la disposition du  
public de la demande ..... B.O.P.I. - «Listes» n. 10 du 9-3-1973.

⑮ Classification internationale (Int. Cl.) A 61 k 27/00/C 07 d 99/00.

⑰ Déposant : Société dite : YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD., résidant  
au Japon.

Titulaire : *Idem* ⑰

⑲ Mandataire : Cabinet Beau de Loménie, 55, rue d'Amsterdam, Paris (8).

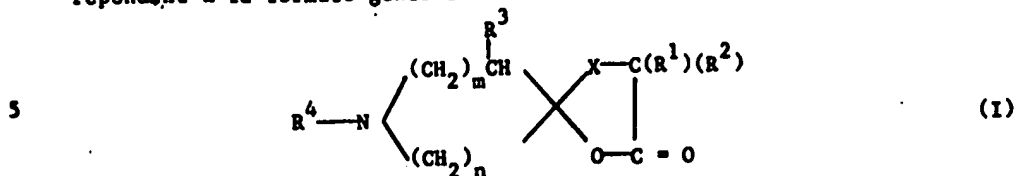
⑳ Nouveaux spirocomposés, leur préparation et leurs utilisations thérapeutiques.

㉑ Invention de :

㉓ ㉒ ㉑ Priorité conventionnelle :

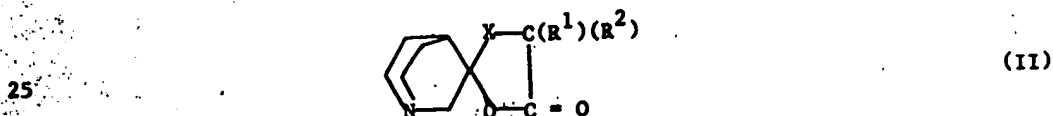
BEST AVAILABLE COPY

La présente invention concerne de nouveaux spirocomposés répondant à la formule générale



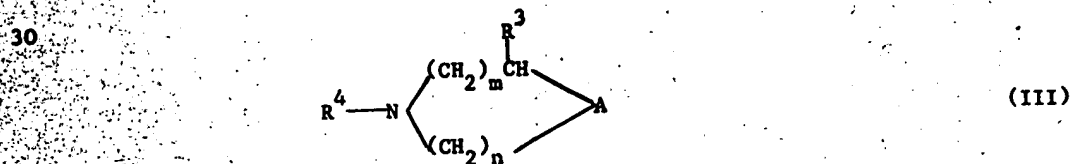
leurs sels d'acides acceptables pour l'usage pharmaceutique, leurs sels d'ammonium quaternaire, leur préparation et leurs utilisations thérapeutiques.

- 10 Dans la formule ci-dessus, chacun des symboles  $R^1$  et  $R^2$  représente un atome d'hydrogène, un groupe  $CH_3$ ,  $C_2H_5$ , phényle, p-chlorophényle ou benzyle ; X représente O ou S ;  $R^3$  représente un atome d'hydrogène ;  $R^4$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone (par exemple méthyle, éthyle, propyle, butyle), un radical méthoxy-
- 15 carbonyle, éthoxycarbonyle, acétyl-, benzoyle, benzyle, phénéthyle, pyridyl-méthyle (par exemple 2-pyridylméthyle, 3-pyridylméthyle), pyridyléthyle (par exemple 2-pyridyléthyle, 4-pyridyléthyle), furfuryl-, thényle (par exemple 2-thényle, 3-thényle), cinnamyle, cinnamoyle, allyle ou propargyle, la somme de m et n est égale à 2 ou 3 (m étant égal à 0 ou 1 et n à 2 ou 3) ;
- 20 ou bien  $R^3$  et  $R^4$  représentent ensemble le radical  $-CH_2-CH_2-$ , m est égal à 2 et n à 1. Dans ce dernier cas, les composés de formule I sont des spirocomposés de quinuclidine qu'on peut représenter par la formule générale



Les composés de formule I peuvent être préparés par les procédés suivants :

- 1°. Par réaction d'un composé de formule

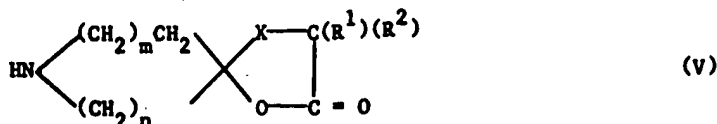


- 35 dans laquelle A représente un groupe  $-CO-$  ou  $-C(OH)_2-$ , avec un composé de formule



Cette réaction est habituellement réalisée (a) dans un solvant tel que le benzène, le toluène, le xylène, le chloroforme, le dichloroéthane, le tétrachlorure de carbone, le méthanol, l'éthanol, le 2-propanol ou le dioxanne en présence d'un catalyseur acide tel que l'acide p-toluènesulfonique, l'acide benzoïque, l'acide sulfurique, l'acide phosphorique ou l'acide chlorhydrique, au reflux en une durée de 5 à 20 heures, l'eau formée étant éliminée du mélange de réaction, ou bien (b) dans un solvant tel que le méthanol, l'éthanol, le 2-propanol, le dioxanne, le chloroforme, le tétrahydrofuranne, le benzène, le toluène ou le xylène, en présence d'un agent déshydratant tel que l'oxyde de calcium, le sulfate de magnésium anhydre, le chlorure de zinc anhydre, un tamis moléculaire ou le N,N'-dicyclohexylcarbodiimide, à température ambiante ou à chaud, par exemple au point d'ébullition du solvant utilisé, en une durée de 3 à 20 h.

15 2°. Par réaction d'un composé de formule



20 avec un composé de formule



dans laquelle Y représente un atome d'halogène ou un radical réactif, par exemple le radical méthylsulfonyloxy, phénylsulfonyloxy ou p-tolylsulfonyloxy.

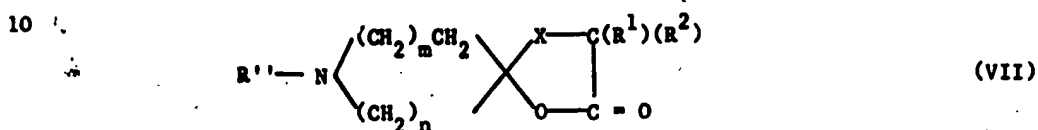
Cette réaction est effectuée dans un solvant tel que le méthanol, l'éthanol, le 2-propanol, le benzène, le toluène, le xylène, le chloroforme, le diméthylformamide, le dioxanne, le tétrahydrofuranne, l'acétone, la méthyléthylcétone ou l'acétate de méthyle, en présence d'un agent neutralisant tel qu'un carbonate de métal alcalin, un bicarbonate de métal alcalin, un hydroxyde de métal alcalin, un alcoolate de métal alcalin, la triméthylamine, la triéthylamine, la N,N-diéthylaniline ou la pyridine, au reflux en 3 à 20 heures.

3°. Les composés de formule I dans laquelle  $\text{R}^4$  est un radical alkyle de  $\text{C}_1$  à  $\text{C}_4$  sont préparés par alkylation d'un composé de formule V à l'aide du formaldéhyde (lorsqu'il s'agit d'une méthylation) ou à l'aide d'un sulfate de dialkyle comme le sulfate de diméthyle, le sulfate de diéthyle ou le sulfate de dibutyle.

La méthylation par le formaldéhyde est effectuée par chauffage du mélange d'un composé de formule V et de formaldéhyde, en présence d'acide formique si on le désire, au reflux, en 1 à 5 h.

L'alkylation par un sulfate de dialcyle est effectuée dans un solvant tel qu'un éther (par exemple éther éthylique, éther propylique, éther butylique), le chloroforme ou le benzène, en présence d'un agent neutralisant tel qu'un carbonate de métal alcalin, un bicarbonate de métal alcalin, un hydroxyde de métal alcalin ou un alcoolate de métal alcalin en une durée pouvant aller jusqu'à 10 h.

4°. Les composés de formule I dans laquelle R<sup>4</sup> est un atome d'hydrogène sont préparés par élimination du groupe R" dans un composé de formule



dans laquelle R" est un radical benzyle ou alkoxycarbonyle (le radical alkoxy contenant 1 ou 2 atomes de carbone).

L'élimination du radical benzyle est effectuée par réduction catalytique d'un composé de formule VII (dans laquelle R" est le radical benzyle) à l'aide d'un catalyseur tel que le palladium sur charbon, l'oxyde de palladium ou le nickel de Raney dans un solvant inerte tel que l'eau, le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol, l'acide acétique glacial ou le dioxanne, à pression normale ou sous pression, à une température comprise entre la température ambiante et 100°C environ en 1 à 20 h.

L'élimination d'un radical alkoxycarbonyle est réalisée par traitement du composé de formule VII dans lequel R" est un radical alkoxy-carbonyle en C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> par un acide tel que HCl, HBr, HF ou l'acide perchlorique dans un solvant, de préférence par HBr à 10-25 % dans l'acide acétique, en milieu anhydre afin d'éviter la décomposition du cycle spiro, ou par un alcali tel que l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, l'hydroxyde de baryum, l'hydroxyde de calcium, l'hydroxyde de magnésium dans un solvant tel que l'eau, le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol, l'éthylèneglycol ou le triméthylèneglycol au voisinage du point d'ébullition du solvant utilisé, en 2 à 25 h.

Les composés de formule I peuvent être convertis en sels d'addition avec divers acides minéraux (par exemple les acides chlorhydrique, bromhydrique, nitrique, sulfurique) ou organiques (par exemple les acides oxalique, maléique, fumarique, tartrique); ils peuvent également être transformés en sels d'ammonium quaternaire à l'aide du chlorure de méthyle, du bromure de méthyle, de l'iodure de méthyle, du sulfate acide de méthyle, de l'iodure de butyle ou du sulfate de diméthyle.

Les composés de formule I, ainsi que leurs sels formés par addition avec des acides acceptables pour l'usage pharmaceutique et leurs sels d'ammonium quaternaire, possèdent une activité antagoniste de celle de l'acétylcholine et un effet inhibiteur de la sécrétion du suc gastrique ;  
 5 ils peuvent être utilisés comme médicaments dans le traitement de spasmes gastro-entériques variés (alospasmes), des hyperacidités gastriques et des ulcères gastro-entériques.

Ainsi, par exemple, on a étudié les propriétés pharmacologiques des composés de formule I énumérés ci-après :

- 10 A. méthyliodure de 8-méthyl-3,3-diphényl-2-oxo-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]décane,
- B. méthyliodure de 8-butyl-3,3-diphényl-2-oxo-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]décane,
- C. méthyliodure de 8-méthyl-3-méthyl-3-phényl-2-oxo-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]décane,
- 15 D. méthyliodure de 8-méthyl-3-benzyl-3-phényl-2-oxo-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]décane,
- E. méthyliodure de 8-(2-thényl)-3,3-diphényl-2-oxo-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]décane,
- F. chlorhydrate de 8-méthyl-3,3-diphényl-2-oxo-1-oxa-4-thia-8-azaspiro[4.5]décane,
- 20 G. méthyliodure de 8-méthyl-3,3-diphényl-2-oxo-1-oxa-4-thia-8-azaspiro[4.5]décane,
- H. éthylbromure de 8-méthyl-3,3-diphényl-2-oxo-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]décane
- J. méthylhydrogénosulfate de 8-méthyl-3,3-diphényl-2-oxo-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]décane,
- 25 K. diméthylsulfate de 8-méthyl-3,3-diphényl-2-oxo-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]décane,
- L. méthyliodure de 8-cinnamyl-3,3-diphényl-2-oxo-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]décane,
- M. méthyliodure de 1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-spiro-2'-(5',5'-diphényl-1',3'-dioxolane-4'-one),
- 30 N. maléate de 1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-spiro-2'-(5',5'-diphényl-1',3'-dioxolane-4'-one).

Les essais ont été conduits selon les modes opératoires suivants :

35

(A) Activité antagoniste de l'acétylcholine

Cette propriété a été étudiée par le mode opératoire décrit par J.M. Van Rossum et Collaborateurs dans "Archives Internationales de Pharmacodynamie et Thérapie", vol. 143, pages 240-246 et 299-330 (1963).

$PA_2$  est le cologarithme décimal de la concentration molaire du composé étudié qui ramène l'effet d'une double dose d'acétylcholine sur l'action de contraction de l'intestin du cobaye à celui d'une dose unique.

Les résultats obtenus sont rapportés dans le tableau 1 ci-après.

| <u>TABLEAU-1</u>                                 |   |
|--|---|
| <u>Composé étudié</u>                            | <u>Activité antagoniste de l'acétylcholine, <math>PA_2</math></u> |
| A  | 9,3   |
| B  | 7,0   |
| C  | 6,6   |
| D  | 7,8   |
| E  | 7,3   |
| F  | 7,2   |
| G  | 8,2   |
| H  | 8,8   |
| J  | 9,4   |
| K  | 9,3   |
| M  | 8,6   |
| N  | 8,5   |
| Atropine (essai comparatif)                      | 9,2   |
| N-butylbromure de scopolamine (essai comparatif) | 7,1   |

(B) Effet sur la sécrétion du suc gastrique chez des rats "Shay"  
 Cet effet a été étudié selon le mode opératoire décrit par Paul Bass et Margaret A. Patterson dans "The Journal Pharmacology and Experimental Therapeutics" Vol. 156, pages 142-149 (1967). On a privé de nourriture pendant 48 h des rats femelles de la souche Wistar (d'un poids de 130 à 200 g) et on a ligaturé le pylore. La valeur  $DE_{50}$  est la dose sous-cutanée du composé étudié nécessaire pour diminuer de 50 % la sécrétion de suc gastrique par rapport aux animaux témoins.

Les résultats obtenus sont rapportés dans le tableau 2 ci-après.

| <u>TABLEAU 2</u>      |  |
|-----------------------|--|
| <u>Composé étudié</u> | <u>Effet d'inhibition de la sécrétion du suc gastrique chez les rats "Shay" <math>DE_{50}</math> (mg/kg)</u> |
| A                     | 0,06   |
| B                     | 2,8  |
| C                     | 6,4  |

| Composé étudié                |   | Effet d'inhibition de la sécrétion du suc<br>gastrique chez les rats "Shay" DE <sub>50</sub> (mg/kg) |
|-------------------------------|---|--|
| 5                             | D | 1,0  |
|                               | E | 3,3  |
|                               | G | 1,5  |
|                               | H | 0,05   |
|                               | J | 0,04   |
|                               | L | 2,0  |
|                               | M | 0,2  |
| 10                            | N | 1,2  |
| Atropine                      |   | 0,2  |
| N-butylbromure de scopolamine |   | 1,4  |

15 Les composés de formule I, leurs sels d'acides acceptables pour l'usage pharmaceutique et leurs sels d'ammonium quaternaire peuvent être mélangés entre eux sans risque, soit tels quels, soit après addition d'un véhicule ou adjuvant approprié à la formation d'une composition pharmaceutique, sans nocivité pour le patient.

20 Les compositions pharmaceutiques peuvent prendre la forme de comprimés, de solutions injectables, de granulés, de poudres, etc. On donne ci-après des exemples de compositions selon l'invention susceptibles d'être administrées dans des buts thérapeutiques.

(1) Solution injectable contenant 1 mg du composé J par ml

|    |  |      |
|----|--|------|
| 25 | Composé J :  | 1 mg |
|    | Chlorure de sodium                                     | 9 mg |
|    | Eau pour injection : complément à volume final de 1 ml |      |

(2) Comprimés contenant 0,5 mg du composé J :

|    |                            |                         |
|----|----------------------------|-------------------------|
| 30 | Composé J :                | 0,5 mg                  |
|    | Lactose et amidon          | 70,5 mg                 |
|    | Cellulose microcristalline | 5,0 mg                  |
|    | Méthylcellulose            | 1,0 mg                  |
|    | Stéarate de magnésium      | 1,0 mg                  |
|    | Talc                       | 2,0 mg                  |
| 35 | Total                      | 80,0 mg pour 1 comprimé |

Les compositions pharmaceutiques peuvent être administrées par voie orale ou parentérale, les doses quotidiennes habituelles se situant entre 1,5 et 6,0 mg pour un humain adulte.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter ; dans ces exemples, les indications de parties et de % s'entendent en poids sauf mention contraire.

EXEMPLE 1

- 5 On chauffe au reflux, sous agitation, dans un ballon équipé d'un piège à eau, pendant 8 heures, un mélange de 17,1 g de 1-éthoxycarbonyl-4-oxopipéridine, 11 g d'acide thioglycolique et 0,3 g d'acide p-toluènesulfonique dans 200 ml de benzène. Après refroidissement, on lave le mélange de réaction à l'eau, avec une solution de bicarbonate de sodium puis à nouveau à l'eau. On sèche sur sulfate de sodium anhydre et on distille le résidu sous pression réduite. On obtient 17 g de 8-éthoxycarbonyl-2-oxo-1-oxa-4-thia-8-azaspiro[4.5]décane à l'état de liquide de couleur jaune pâle passant à 177-179°C/0,2 mmHg ; indice de réfraction  $n_D^{23,5} = 1,520$ . Le produit se solidifie au refroidissement. La substance solide fond à 42-45°C.

15 EXEMPLE 2

- On chauffe au reflux sous agitation, dans un ballon équipé d'un piège à eau, pendant 9 heures, un mélange de 18,9 g de 1-benzyl-4-oxopipéridine, 15,2 g d'acide DL-mandélique et 8 ml d'acide sulfurique concentré dans 400 ml de chloroforme. Après refroidissement, il se sépare une couche d'huile visqueuse. On recueille l'huile par décantation, on alcalinise par une solution aqueuse de carbonate de potassium. Les cristaux qui se forment sont recueillis par filtration, lavés à l'eau et recristallisés dans l'isopropanol, on obtient 20 g de 8-benzyl-2-oxo-3-phényl-1,4-dioxanne-8-azaspiro[4.5]décane à l'état de cristaux blancs fondant à 127°C. Le chlorhydrate fond à 226°C.













25 EXEMPLE 3





















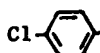








- On chauffe au reflux dans un ballon équipé d'un piège à eau, pendant 8 heures, un mélange de 4,7 g de chlorhydrate de 4,4-dihydroxypipéridine, 4,7 g d'acide 2-mercaptopropionique et 2 à 3 gouttes d'acide sulfurique concentré dans 80 ml de chloroforme. Après refroidissement, les cristaux qui se sont formés sont recueillis par filtration et recristallisés dans le méthanol ; on obtient 2,3 g de chlorhydrate de 3-méthyl-2-oxo-1-oxa-4-thia-8-azaspiro[4.5]décane à l'état de cristaux blancs fondant à 228°C.




























EXEMPLES 4 à 51

- 35 Par des modes opératoires analogues à ceux décrits dans les exemples 1 à 3 ci-dessus, on peut obtenir d'autres composés de formule I (dans laquelle  $R^3$  est un atome d'hydrogène) et leurs sels d'acides à partir d'un composé de formule III (dans laquelle  $R^3$  est un atome d'hydrogène) et d'un composé de formule IV :



| EXEMPLE | R <sup>4</sup>                     | m | n | X | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup>  | Constantes physiques  |
|---------|------------------------------------|---|---|---|---|---|---|
| 4       | H                                  | 1 | 2 | O | H   | CH <sub>3</sub> -   | HCl P.F. 229°C  |
| 5       | H                                  | 1 | 2 | S | H   | H   | HBr P.F. 212-213°C  |
| 5       | H                                  | 1 | 2 | S | H   |    | HBr P.F. 245°C (décomposition)  |
| 7       | H                                  | 1 | 2 | O |    |    | P.F. 113°C, HBr P.F. 241°C  |
| 8       | H                                  | 1 | 2 | O | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -   |    | oxalate P.F. 205°C  |
| 10      | H                                  | 1 | 2 | S | CH <sub>3</sub> -   | CH <sub>3</sub> -   | HBr P.F. 251°C  |
| 10      | H                                  | 1 | 2 | O | CH <sub>3</sub> -   | CH <sub>3</sub> -   | HBr P.F. 184-185°C  |
| 11      | H                                  | 1 | 2 | O | CH <sub>3</sub> -   |    | maléate acide P.F. 175°C  |
| 12      | H                                  | 1 | 2 | O | H   | H   | HCl P.F. 212°C (décomposition)  |
| 13      | H                                  | 1 | 2 | O | H   |    | HCl P.F. 194-195°C (décomposition)  |
| 14      | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OCO- | 1 | 2 | S | H   | CH <sub>3</sub> -   | P.Eb. 161-165°C/0,2 mmHg,<br>n <sub>D</sub> <sup>23,5</sup> = 1,5108              |
| 20      | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OCO- | 1 | 2 | O | H   | H   | P.F. 61-63°C, P.Eb. 145-148°C/<br>0,2 mmHg, n <sub>D</sub> <sup>24</sup> = 1,4819 |
| 16      | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OCO- | 1 | 2 | S | H   |  | P.F. 127°C  |
| 25      | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OCO- | 1 | 2 | O | H   |  | P.F. 80°C   |
| 18      | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OCO- | 1 | 2 | S | CH <sub>3</sub> -   | CH <sub>3</sub> -   | P.Eb. 145-149°C/0,15 mmHg,<br>n <sub>D</sub> <sup>24,5</sup> = 1,5028             |
| 19      | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OCO- | 1 | 2 | O | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -   |  | n <sub>D</sub> <sup>24,5</sup> = 1,5137   |
| 30      | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OCO- | 1 | 2 | O |  |  | P.F. 96°C   |
| 21      | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OCO- | 1 | 2 | O | CH <sub>3</sub> -   | CH <sub>3</sub> -   | P.F. 86-87°C  |
| 22      | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OCO- | 0 | 2 | S | H   | H   | P.Eb. 148-150°C/0,2 mmHg,<br>n <sub>D</sub> <sup>22,0</sup> = 1,5190              |
| 35      | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OCO- | 1 | 2 | O | CH <sub>3</sub> -   |  | P.Eb. 180-183°C/0,25 mmHg,<br>n <sub>D</sub> <sup>23,5</sup> = 1,5169             |

| EXEMPLE | R <sup>4</sup>   | m   | n | X | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>  | Constantes physiques  |   |
|---------|--|---|---|---|----------------|---|---|---|
| 24      |  -CH <sub>2</sub> - | 1   | 2 | S | H              | H   | maléate P.F. 182°C  |   |
| 5       | 25   |  -CH <sub>2</sub> -                  | 1 | 2 | O              | H   | CH <sub>3</sub> -   | HCl P.F. 250°C  |
|         | 26   |  -CH <sub>2</sub> -                  | 1 | 2 | O              |    |                        | HCl P.F. 236-237°C  |
| 10      | 27   |  -CH <sub>2</sub> -                  | 0 | 3 | O              |    |                        | P.F. 107°C, oxalate P.F. 178-179°C                              |
|         | 28   |  -CH <sub>2</sub> -                  | 1 | 2 | O              | H   | H   | HCl P.F. 168°C, maléate P.F. 154-155°C<br>$n_D^{22,0} = 1,5370$ |
|         | 29   |  -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - | 1 | 2 | O              |    |                        | P.F. 135°C, maléate P.F. 180°C                                  |
| 15      | 30   |  -CH=CH-CH <sub>2</sub> -            | 1 | 2 | O              |    |                        | P.F. 81°C   |
|         | 31   |  -CH=CH-CO-                        | 1 | 2 | O              |  |                      | P.F. 134-135°C  |
| 20      | 32   | CH <sub>3</sub> -   | 1 | 2 | O              |  |                      | P.F. 135°C, HCl P.F. 254°C, oxalate P.F. 245°C                  |
|         | 33   | CH <sub>3</sub> -   | 1 | 2 | O              | H   |                     | P.F. 82-84°C, HCl P.F. 222-223°C                                |
| 25      | 34   | CH <sub>3</sub> -   | 1 | 2 | O              | H   |                     | P.F. 54°C, HCl P.F. 207-208°C, maléate P.F. 148-149°C           |
|         | 35   | CH <sub>3</sub> -   | 1 | 2 | O              | CH <sub>3</sub> -   | CH <sub>3</sub> -   | HCl P.F. 228°C, $n_D^{24} = 1,5481$                             |
|         | 36   | CH <sub>3</sub> -   | 1 | 2 | O              | H   | CH <sub>3</sub> -   | HCl P.F. 261°C (décomposition)<br>$n_D^{23} = 1,4668$           |
| 30      | 37   | CH <sub>3</sub> -   | 1 | 2 | O              | CH <sub>3</sub> -   |                     | HCl P.F. 232°C  |
|         | 38   | CH <sub>3</sub> -   | 1 | 2 | S              |  |                     | P.F. 92-94°C, HCl P.F. 221°C                                    |
| 35      | 39   | CH <sub>3</sub> -   | 1 | 2 | O              |  |  -CH <sub>2</sub> - | oxalate P.F. 174-175°C  |
|         | 40   | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -   | 1 | 2 | O              |  |                     | P.F. 106°C  |

| EXEMPLE | R <sup>4</sup>  | m | n | X | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup>  | Constantes physiques                               |
|---------|---|---|---|---|---|---|--|
| 41      | CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -  | 1 | 2 | 0 |    |    | P.F. 43°C, maléate<br>P.F. 150-151°C               |
| 5 42    | CH <sub>3</sub> -CO-  | 1 | 2 | 0 |    |    | P.F. 88-89°C                                       |
| 43      |  -CO-                                  | 1 | 2 | S | H   | CH <sub>3</sub> -   | P.F. 112-113°C                                     |
| 44      |  -CO-                                  | 1 | 2 | 0 |    |    | P.F. 127°C   |
| 10 45   |  -CH <sub>2</sub> -                    | 1 | 2 | 0 | CH <sub>3</sub> -   | CH <sub>3</sub> -   | maléate P.F. 175°C                                 |
| 46      |  -CH <sub>2</sub> -                    | 1 | 2 | 0 |    |    | maléate P.F. 198°C<br>(décomposition)              |
| 15 47   |  -CH <sub>2</sub> -                    | 1 | 2 | 0 |    |    | maléate P.F. 175°C<br>(décomposition)              |
| 48      |  -CH <sub>2</sub> -                    | 1 | 2 | 0 |    |    | P.F. 104°C<br>2HCl P.F. 232°C (décomposition)      |
| 20 49   |  -CH <sub>2</sub> -                   | 1 | 2 | 0 |   |   | 2HCl P.F. 235-236°C<br>(décomposition)             |
| 50      |  -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - | 1 | 2 | 0 |  |  | P.F. 134°C, 2HCl P.F. 205°C                        |
| 51      |  -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - | 1 | 2 | 0 |  |  | P.F. 108-109°C,<br>2HCl P.F. 230°C (décomposition) |

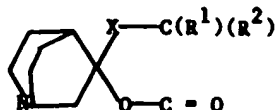
**EXEMPLE 52**

On chauffe au reflux sous agitation dans un ballon équipé d'un piège à eau, pendant 16 heures, un mélange de 9,6 g de chlorhydrate de 1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-one (chlorhydrate de 3-quinuclidinone), 7,25 g d'acide 2-hydroxyisobutyrique et 0,5 g d'acide sulfurique concentré dans 200 ml de toluène. Après refroidissement, on concentre le mélange de réaction sous pression réduite et on ajoute au résidu 50 ml d'eau et 200 ml de chloroforme. On alcalinise le mélange par le carbonate de sodium. On sépare la couche chloroformique, on la lave à l'eau et on la sèche sur carbonate de magnésium anhydre ; on chasse le solvant par distillation (chloroforme). Le résidu huileux de couleur brun sombre est chromatographié sur colonne de 160 g d'alumine activée neutralisée et élué par le toluène. La concentration de l'éluat donne la 1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-spiro-2'-(5',5'-diméthyl-1',

3'-dioxolane-4'-one) à l'état de cristaux blancs fondant à 82-85°C. Le maléate fond à 112-114°C.

#### EXEMPLES 53 à 56

- 5 Par un mode opératoire analogue à celui décrit dans l'exemple 52, on peut préparer d'autres spirocomposés de quinuclidine répondant à la formule générale



- 10 et leurs sels d'acides à partir d'un composé de formule III dans laquelle R³ et R⁴ représentent ensemble -CH₂-CH₂-, m est égal à 2 et n est égal à 1, et d'un composé de formule IV :

| EXEMPLE | X | R¹ | R²   | Constantes physiques   |
|---------|---|----|------|--|
| 15 53   | O |    |      | P.F. 154-156°C, maléate P.F. 139-142°C                       |
| 54      | S | H  | H    | HCl P.F. 213-214°C   |
| 55      | O | H  |      | P.F. 154-155°C   |
| 56      | S | H  | CH₃- | HCl P.F. 234-235°C (décomposition)<br>maléate P.F. 116-118°C |

20

#### EXEMPLE 57



- A un mélange de 10,5 g de bromhydrate de 3,3-diphényl-2-oxo-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]décane et 10 g de carbonate de sodium dans un solvant constitué de 50 ml de diméthylformamide et 100 ml de toluène, on ajoute 4,2 g de chlorure de benzoyle. On porte le tout au reflux sous agitation pendant 10 h. Après refroidissement, on filtre l'insoluble et concentre le filtrat sous vide. On extrait le résidu par le chloroforme, on lave la couche chloroformique à trois reprises à l'eau, puis on sèche sur sulfate de magnésium anhydre ; on distille le chloroforme. Le résidu analogue à un gel de couleur brun pâle est dissous dans l'éther isopropylique, on laisse la solution reposer. Les cristaux qui précipitent sont recueillis par filtration et recristallisés dans l'isopropanol ; rendement : 7 g de 8-benzoyl-3,3-diphényl-2-oxo-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]décane, cristaux blancs fondant à 127°C.

#### 35 EXEMPLE 58

On porte au reflux sous agitation pendant 8 heures, un mélange de 10 g de bromhydrate de 3,3-diphényl-2-oxo-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]décane, 10 g de carbonate de sodium et 3,7 g de bromure d'allyle dans un solvant

constitué de 50 ml de diméthylformamide et 100 ml de toluène. Après refroidissement, on filtre l'insoluble et on concentre le filtrat sous vide. On extrait le résidu au chloroforme. On lave la couche chloroformique à trois reprises à l'eau ; on sèche sur sulfate de magnésium anhydre puis on chasse le chloroforme par distillation. Le résidu analogue à un gel est repris dans un mélange d'éthanol et d'éther isopropylique ; à la solution obtenue, on ajoute de l'HCl éthanolique. Les crâtaux formés sont recueillis par filtration et recristallisés dans l'isopropanol ; rendement 6,5 g de chlorhydrate de 8-allyl-3,3-diphényl-2-oxo-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]décane, cristaux blancs fondant à 244°C (décomposition).

Par le mode opératoire des exemples 57 et 58, en utilisant des quantités équivalentes des produits de départ appropriés, on obtient les composés suivants :

| EXEMPLE | R <sup>4</sup>        | n | m | X | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup>  | R <sup>3</sup> | Constantes physiques   |
|---------|-----------------------|---|---|---|---|---|----------------|------------------------|
| 15      |                       |   |   |   |   |   |                |                        |
| 59      | CH <sub>2</sub> C=CH- | 1 | 2 | O |  |  | H              | oxalate P.F. 159-162°C |

et les composés identiques à ceux obtenus dans les exemples 1, 2, 14 à 21, 23 à 26, 28 à 32, 34 à 37 et 40 à 51.

#### EXEMPLE 60

20 A un mélange de 25 ml de formaldéhyde à 37 % et 25 g d'acide formique à 90 %, on ajoute 10 g de 3,3-diphényl-2-oxo-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]décane. On porte le mélange au reflux sous agitation pendant 3 heures. Après refroidissement, on acidifie par 120 ml d'HCl 4N et on concentre sous vide. Les cristaux obtenus sont recristallisés deux fois dans l'éthanol ;  
25 rendement 5 g de chlorhydrate de 8-méthyl-3,3-diphényl-2-oxo-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]décane à l'état de cristaux blancs fondant à 254°C.

Le mode opératoire de l'exemple 60 permet, avec des quantités équivalentes des produits de départ appropriés, d'obtenir des composés identiques à ceux obtenus dans les exemples 34 à 37 ci-dessus.

#### 30 EXEMPLE 61

On chauffe au bain-marie pendant 3 heures un mélange de 19 g de 8-éthoxycarbonyl-3-méthyl-2-oxo-1-oxa-4-thia-8-azaspiro[4.5]décane et 200 ml d'une solution d'HBr à 20 % dans l'acide acétique. Après refroidissement, on chasse l'acide acétique par distillation sous vide. Le résidu solide est  
35 recristallisé dans l'isopropanol puis dans le méthanol ; rendement 10 g de bromhydrate de 3-méthyl-2-oxo-1-oxa-4-thia-8-azaspiro[4.5]décane à l'état de cristaux blancs fondant à 227°C.

EXEMPLE 62

On chauffe au bain-marie pendant 22 heures un mélange de 20 g de 8-éthoxycarbonyl-3,3-diphényl-2-oxo-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]décane, 35 g d'hydroxyde de potassium, 300 ml de méthanol et 50 ml d'eau. Après refroidissement, on distille le solvant et on ajoute de l'eau au résidu. L'huile qui se sépare est extraite au chloroforme. On lave la couche chloroformique à l'eau, on sèche sur sulfate de magnésium anhydre, on distille le chloroforme. Rendement 11 g de 3,3-diphényl-2-oxo-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]décane à l'état de cristaux blancs fondant à 113°C.

- 10 En opérant par le mode opératoire des exemples 61 et 62 mais avec des quantités équivalentes des produits de départ appropriés, on obtient également les composés identiques à ceux obtenus dans les exemples 5, 6, 8, 9 et 10 ci-dessus.

EXEMPLE 63

- 15 A une solution de 10 g de chlorhydrate de 8-benzyl-3-méthyl-2-oxo-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]décane dans 30 ml d'eau, on ajoute 50 ml d'éthanol et 5 g de palladium à 10 % sur charbon. La réduction est effectuée sous agitation à pression normale et température ambiante jusqu'à ce que l'absorption d'hydrogène cesse. Après la réduction, on filtre le catalyseur et on concentre le filtrat sous vide. Les cristaux blancs obtenus sont recristallisés à deux reprises dans l'éthanol ; rendement 4,5 g de chlorhydrate de 3-méthyl-2-oxo-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]décane à l'état de cristaux blancs fondant à 229°C.

EXEMPLE 64

- 25 A une solution de 10 g de chlorhydrate de 8-benzyl-2-oxo-3-phényl-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]décane dans 70 ml d'eau, on ajoute 100 ml d'isopropanol et 6 g de palladium à 5 % sur charbon. On place le mélange dans un autoclave dans lequel on injecte ensuite de l'hydrogène sous une pression de 80 atmosphères ; on réduit à 60°C en 1 heure. Après refroidissement, on 30 filtre le catalyseur et on concentre le filtrat sous vide. Les cristaux blancs obtenus sont lavés à l'isopropanol et recristallisés dans l'éthanol. Rendement 5 g de 2-oxo-3-phényl-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]décane à l'état de cristaux blancs fondant à 194-195°C.

- 35 En opérant par le mode opératoire des exemples 63 et 64 mais avec des quantités équivalentes des produits de départ appropriés, on obtient des composés identiques à ceux obtenus dans les exemples 7 et 12 ci-dessus.

EXEMPLE 65

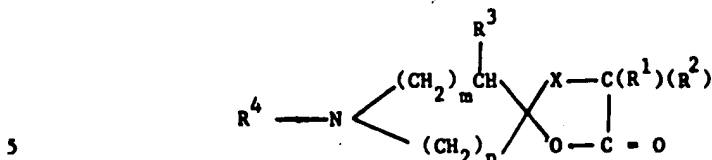
A une solution de 8 g de 8-méthyl-3,3-diphényl-2-oxo-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]décane (préparé comme décrit dans l'exemple 32) dans un solvant constitué de 80 ml de chloroforme et 30 ml de méthanol, on ajoute 5 g d'iodure de méthyle. On chauffe le mélange au reflux sous agitation pendant 2 h 30 ; on chauffe pendant encore 2 h 30 pour compléter la réaction. Après refroidissement, on recueille les cristaux formés par filtration et on les recristallise dans le méthanol. Rendement 8 g d'iodure de 8,8-diméthyl-3,3-diphényl-2-oxo-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]décanium à l'état de cristaux blancs fondant à l'état de cristaux blancs fondant à 266-267°C (décomposition).

Le mode opératoire de l'exemple 65 permet de préparer d'autres sels d'ammonium quaternaire à partir d'un composé de formule I et d'un halogénure d'alkyle ou du sulfate de diméthyle.

| 15 | Composé         | Agent quaternisant P.F. du sel quaternaire (décomposition) |
|----|-----------------|--|
|    | de l'exemple 26 | iodure de méthyle 214°C                                    |
|    | de l'exemple 27 | iodure de méthyle 185-186°C                                |
|    | de l'exemple 28 | iodure de méthyle 233°C                                    |
|    | de l'exemple 30 | iodure de méthyle 216°C                                    |
| 20 | de l'exemple 32 | sulfate de diméthyle 168°C                                 |
|    |                 | sulfate acide de méthyle 241°C                             |
|    |                 | bromure de méthyle 249°C                                   |
|    | de l'exemple 33 | iodure de méthyle 226°C                                    |
|    | de l'exemple 34 | iodure de méthyle 249°C                                    |
| 25 | de l'exemple 35 | iodure de méthyle 236°C                                    |
|    | de l'exemple 36 | iodure de méthyle 248°C                                    |
|    | de l'exemple 37 | iodure de méthyle 229°C                                    |
|    | de l'exemple 38 | iodure de méthyle 268°C                                    |
|    | de l'exemple 39 | iodure de méthyle 214-216°C                                |
| 30 | de l'exemple 41 | iodure de méthyle 231°C                                    |
|    | de l'exemple 46 | iodure de méthyle 196-197°C                                |
|    | de l'exemple 48 | iodure de méthyle 211°C                                    |
|    | de l'exemple 51 | iodure de méthyle (2 moles) 206°C                          |
|    | de l'exemple 52 | iodure de méthyle 236-238°C                                |
| 35 | de l'exemple 53 | iodure de méthyle 255-257°C                                |
|    | de l'exemple 54 | iodure de méthyle 219-221°C                                |
|    | de l'exemple 55 | iodure de méthyle 228-230°C                                |
|    | de l'exemple 56 | iodure de méthyle 233-234°C                                |
|    | de l'exemple 58 | iodure de méthyle 183-185°C                                |
|    | de l'exemple 59 | iodure de méthyle 196°C                                    |

# RE V E N D I C A T I O N S

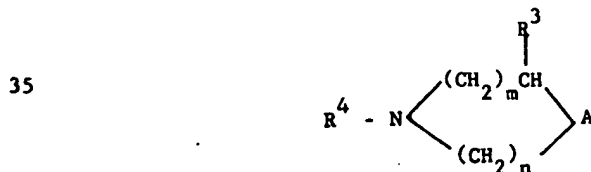
1. Spirocomposés répondant à la formule générale



leurs sels formés par addition avec des acides acceptables pour l'usage pharmaceutique et leurs sels d'ammonium quaternaire, chacun des symboles  $R^1$  et  $R^2$  représentant un atome d'hydrogène, un groupe  $CH_3$ ,  $C_2H_5$ , phényle, p-chlorophényle ou benzyle ; X représente O ou S ;  $R^3$  représente un atome d'hydrogène et  $R^4$  un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 4 atomes de carbone, méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, acétyle, benzoyle, benzyle, phénéthyle, pyridylméthyle, pyridyléthyle, furfuryle, thényle, cinnamyle, cinnamoyle, allyle ou propargyle, la somme de m et de n est égale à 2 ou 3 (m étant égal à 0 ou 1 et n à 2 ou 3) ; ou bien  $R^3$  et  $R^4$  représentent ensemble le radical  $-CH_2-CH_2-$ , m est égal à 2 et n à 1.

2. Composés selon la revendication 1, pris dans l'ensemble :

- 8-méthyl-3,3-diphényl-2-oxo-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]décane  
 8-butyl-3,3-diphényl-2-oxo-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]décane  
 20 8-méthyl-3-méthyl-3-phényl-2-oxo-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]décane  
 8-méthyl-3-benzyl-3-phényl-2-oxo-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]décane  
 8-(2-thényle)-3,3-diphényl-2-oxo-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]décane  
 8-méthyl-3,3-diphényl-2-oxo-1-oxa-4-thia-8-azaspiro[4.5]décane  
 8-cinnamyl-3,3-diphényl-2-oxo-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]décane  
 25 1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-spiro-2'-(5',5'-diphényl-1',3'-dioxolane-4'-one  
 méthyliodure de 8-méthyl-3,3-diphényl-2-oxo-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]décane  
 éthylbromure de 8-méthyl-3,3-diphényl-2-oxo-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]décane  
 méthylhydrogénosulfate de 8-méthyl-3,3-diphényl-2-oxo-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]décane  
 30 diméthylsulfate de 8-méthyl-3,3-diphényl-2-oxo-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]décane  
 3. Procédé de préparation des composés selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule



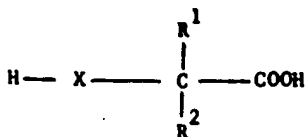


71 27693

2146962

16

avec un composé de formule



- 5 dans laquelle A représente un groupe  $-\text{CO}-$  ou  $-\text{C}(\text{OH})_2-$  et  $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4$ , X, m et n ayant les significations indiquées dans la revendication 1.
4. A titre de médicaments nouveaux, utiles notamment comme agents antagonistes de l'acétylcholine et inhibiteurs de la sécrétion du suc gastrique, les composés selon la revendication 1.
- 10 5. Compositions thérapeutiques contenant comme constituant actif l'un au moins des composés selon la revendication 1.
6. Formes d'administration des compositions thérapeutiques selon la revendication 5.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☐ FADED TEXT OR DRAWING

☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**